



(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

Offenlegungsschrift

(10) DE 197 35 578 A 1

(51) Int. Cl. 6:
C 07 D 319/06

C 07 D 307/32
C 07 D 407/12
C 07 D 493/04
C 07 C 49/17
C 07 C 49/175
C 07 C 49/245
C 07 C 49/255
C 07 C 33/035
C 07 C 33/28
C 07 C 31/22

// C07M 7:00(C07D 407/12,307:32,307:32) C07F 7/18,A61K 31/425

(71) Anmelder:

Schering AG, 13353 Berlin, DE

(72) Erfinder:

Klar, Ulrich, Dr., 13503 Berlin, DE; Schwede,
Wolfgang, Dr., 13467 Berlin, DE; Skuballa, Werner,
Dr., 13465 Berlin, DE; Büchmann, Bernd, Dr., 16540
Hohen Neuendorf, DE; Schirner, Michael, Dr., 13156
Berlin, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Neue (C1-C6)-Fragmente, Verfahren zur Herstellung und ihre Verwendung zur Synthese von Epothilon und Epothilonederivaten

(55) Neue (C1-C6)-Fragmente, Verfahren zu ihrer Herstellung ausgehend von Pantolacton und ihre Verwendung zur Synthese von Epothilon und Epothilonederivaten.

DE 197 35 578 A 1

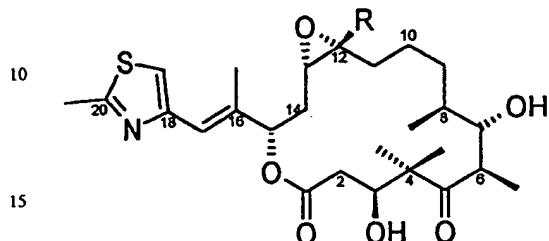
DE 197 35 578 A 1

BEST AVAILABLE COPY

Beschreibung

Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, das heißt neue (C1-C6)-Fragmente, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Synthese von Epothilon und Epothilon-derivaten.

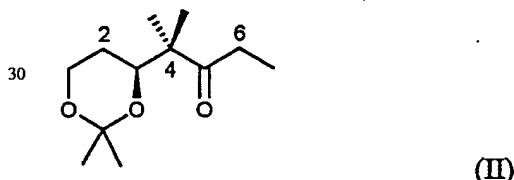
Von Höfle et al. wird die cytotoxische Wirkung der Naturstoffe Epothilon A ($R = \text{Wasserstoff}$) und Epothilon B ($R = \text{Methyl}$)



20 $R = H, CH_3$

z. B. in Angew. Chem. 1996, 108, 1671–1673 beschrieben. Wegen der in-vitro-Selektivität gegenüber Brust- und Darmzelllinien und ihrer im Vergleich zu Taxol deutlich höheren Aktivität gegen P-Glycoprotein-bildende, multiresistente Tumorzellen sowie ihre physikalischen Eigenschaften erscheint diese Strukturklasse für die Entwicklung eines Arzneimittels besonders interessant.

Es ist bekannt, daß die Verbindung der Formel



35 von Schinzer et al. (Chem. Eur J. 1996, 2, No. 11, 1478) zur Synthese von Epothilon und deren Derivaten verwendet werden kann.

Die Synthese von Schinzer et al. hat den Nachteil, daß die Gesamtausbeute mit 10,5% sehr niedrig ist und der Enantiomerenüberschuß bei 90% an liegt.

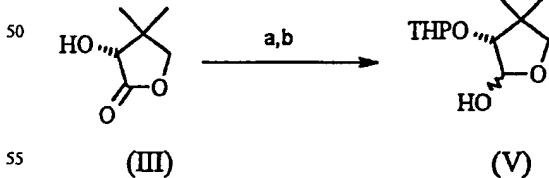
40 Für eine industriell verwertbare Synthese sind hohe Ausbeuten und bessere Enantiomerenüberschüsse notwendig, d.h. eine hohe optische Reinheit.

Daher war die Aufgabe der vorliegenden Erfindung eine Synthese bereitzustellen, die die vorgenannten Nachteile nicht aufweist.

Es wurde nun gefunden, daß die Verbindung der Formel (II) aus Pantolacton in großen Mengen mit einer optischen Reinheit > 98% ee hergestellt werden kann.

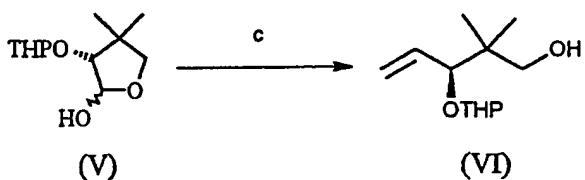
Die Synthesen wird im folgenden am Beispiel des käuflichen D-(-)-Pantolactons (für R⁵ und R⁶ = Methyl) beschrieben: In einem Schritt 1

In einem Schrank f



wird die freie Hydroxygruppe des Pantolactons (III) geschützt, indem man diese beispielsweise unter wasserfreien Bedingungen mit 3,4-Dihydro-2H-pyran/p-Toluolsulfonsäure-Pyridiniumsalz (a) in den Tetrahydropyranylether (IV) überführt und das Lacton bei -70°C mit Diisobutylaluminiumhydrid (b) zum Lactol (V) reduziert.

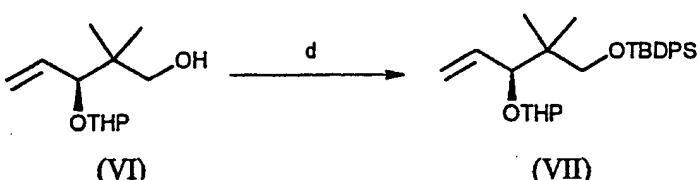
60 In einem Schritt 2



5

wird das Lactol (V) z. B. mit Methyltriphenylphosphoniumbromid/Butyllithium (c) geöffnet und gleichzeitig Wasser eliminiert zur offenkettigen Verbindung (VI). 10

In einem Schritt 3

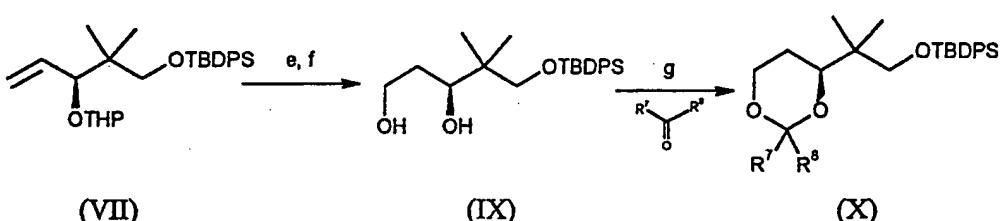


15

20

wird die freie primäre Hydroxygruppe z. B. mit tert.Butyldiphenylsilylchlorid/Imidazol in Dimethylformamid (d) zur Verbindung (VII) mit zwei geschützten Hydroxygruppen umgesetzt. 25

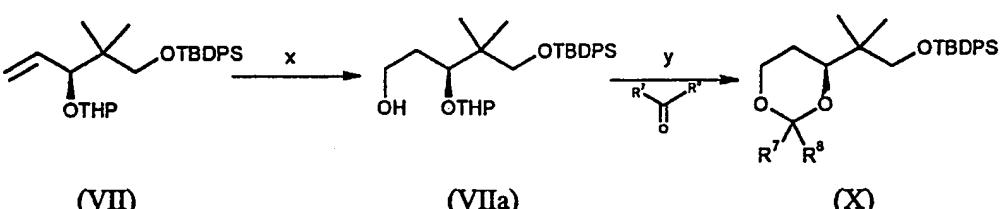
In einem Schritt 4



30

35

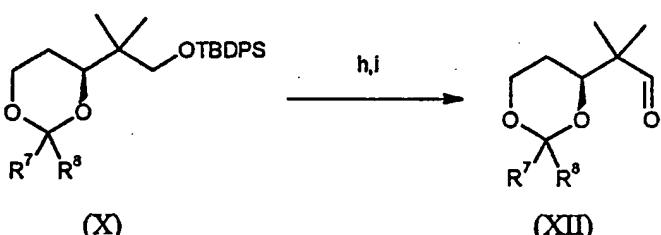
wird der Tetrahydropyranylether unter Einwirkung von Pyridinium-p-Toluolsulfonat (e) gespalten, der Allylalkohol (VIII) einer Hydroborierung unter üblichen Bedingungen (f) unterworfen und das erhaltene 1,3-Diol (IX) als Ketal (X) geschützt (g), oder in einem Schritt 4a 40



45

wird zuerst eine Hydroborierung unter üblichen Bedingungen durchgeführt (x) und unter Einwirkung von Kupfer(II)sulfat/p-Toluolsulfinsäure und der Carbonylverbindung R^7COR^8 (y) der Tetrahydropyranylether gespalten und das Acetonid gebildet. 50

In einem Schritt 5

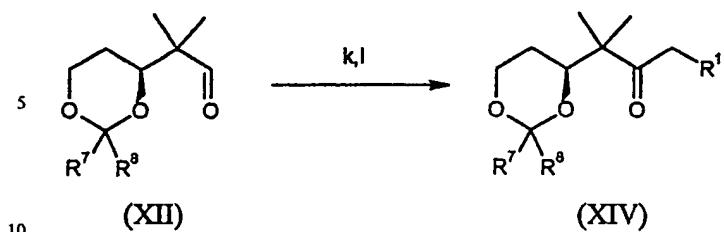


55

60

wird die Schutzgruppe der primären Hydroxygruppe der Verbindung (X) mit Tetrabutylammoniumfluorid (h) gespalten und der Alkohol (XI) z. B. mit Oxalylchlorid/Dimethylsulfoxid (i) zum Aldehyd (XII) oxidiert. 65

In einem Schritt 6



wird der Aldehyd (XII) mit einer metallorganischen Verbindung der allgemeinen Formel

$$R^lCH_2Y \quad (k),$$

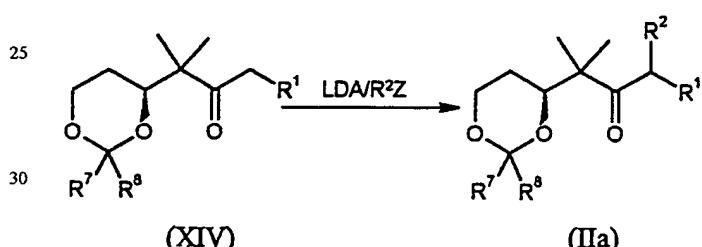
15

wobei R¹ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₂₀-Aralkyl,

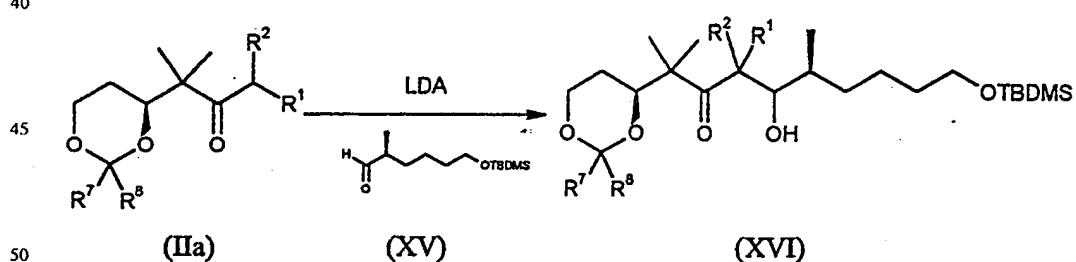
Y Lithium oder **MgX** und
X Alkali-Erde in Iodid-Lösung

umgesetzt und der erhaltene Alkohol (XIII) mit Molekularsieb/N-Morpholino-N-Oxid/Tetrapropylammoniumperrhenat (1) zum Keton (XIV) oxidiert.

Siegebenenfalls kann in einem Schritt 7



35 mit Lithiumdiisopropylamid (LDA)/R²Z
 wobei R² C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₂₀-Aralkyl und
 Z eine geeignete Abgangsgruppe sein kann,
 ein Rest R² zu einer Verbindung (IIa) eingefügt werden,
 bevor die bereits bekannte Umsetzung mit dem Aldehyd der Formel (XV) zur Verbindung (XVI) erfolgt.



Gegebenenfalls kann die Umsetzung mit R^2X und dem Aldehyd (XV) (Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1478) auch in umgekehrter Reihenfolge erfolgen.

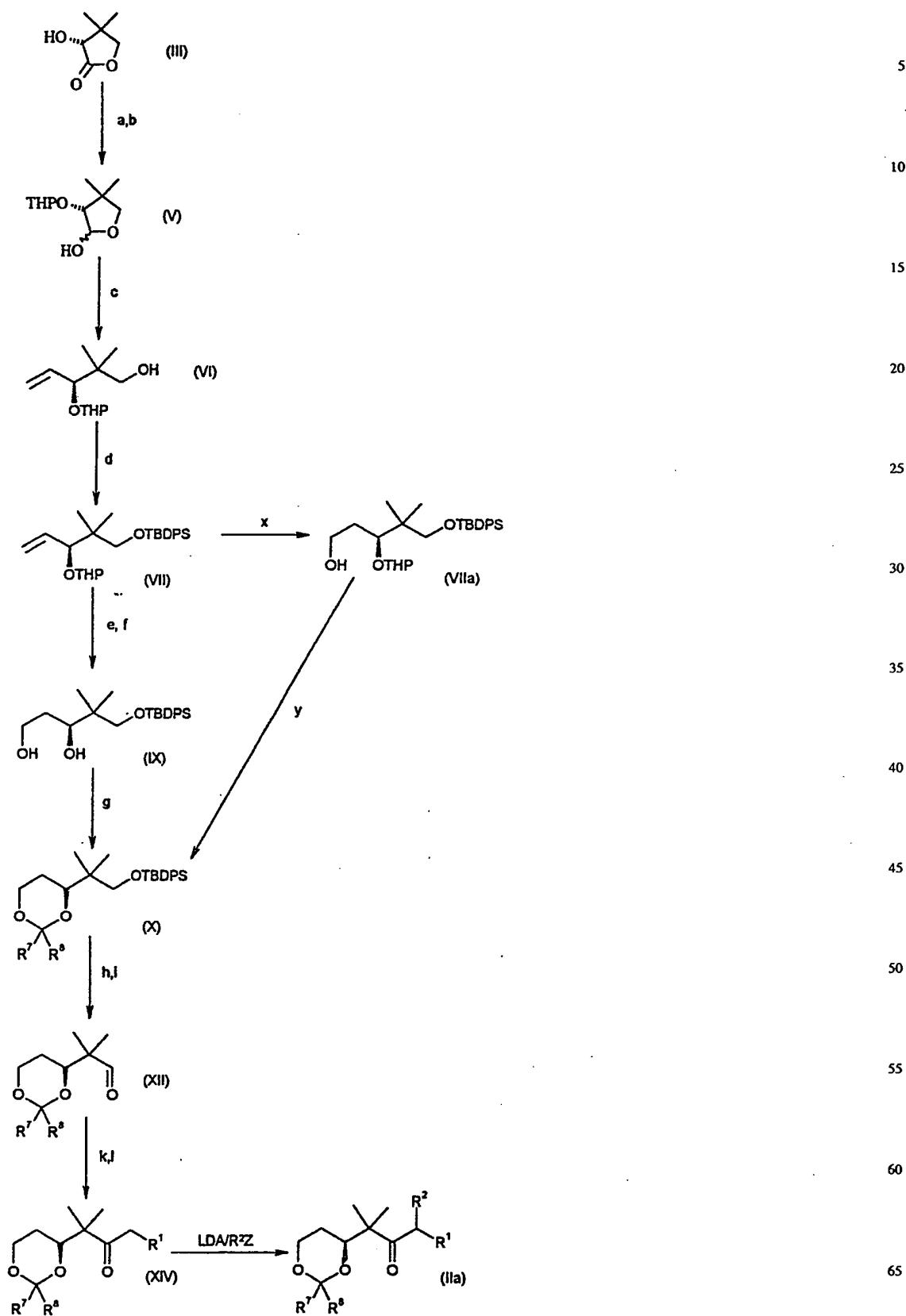
Die Schutzgruppe für die Hydroxyfunktion der Verbindungen der Formeln V, VI, VII und VIIa, in den Reaktionsschemata als Tetrahydropyranylether dargestellt, kann auch jede dem Fachmann bekannte andere Schutzgruppe sein.

In Schema 1 ist die neue Synthese am Beispiel des D-(-)-Pantolactons dargestellt:

60

65

Schema 1



DE 197 35 578 A 1

Der Enantiomerenüberschuß der neuen Synthese beträgt 100% ee und die Gesamtausbeute konnte gegenüber Schinzer et al (10,5% Gesamtausbeute) auf 25% verbessert werden.

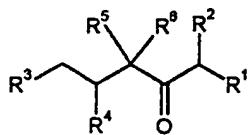
Die Stereochemie am C3 (Epothilonzählweise) kann je nach verwendetem Pantolacton gesteuert werden. Das unnatürliche (-)-Enantiomer ist ebenfalls käuflich oder kann nach bekannten Verfahren aus racemischen Pantolacton bzw. dessen Oxidationsprodukt hergestellt werden.

Eine Variation des zuletzt eingeführten Alkylteils am Keton (XII) ist durch Einsetzen anderer metallorganischer Verbindungen R^1MgX oder R^1Li zur Reaktion mit dem Aldehyd (XII) und gegebenenfalls zweiter Alkylierung des erhaltenen Ketons (XIV) mit Lithiumdiisopropylamid/ R^2X möglich und führt zu einer Substituentenvariation am C6 des Epothilongerüstes.

10 Wie anhand der Beispiele 17 bis 19 gezeigt werden konnte, ist mit den Derivaten, die keinen direkten Zugang aus Pantolacton erlauben, ein "Quereinstieg" in die erfundungsgemäße Synthese über die Verbindung der allgemeinen Formel (IXa) gemäß Anspruch 3 möglich. Die Synthese des Aldehyds der Formel (XV) ist in Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, Seite 1478 beschrieben.

Die Erfindung betrifft weiter Verbindungen der allgemeinen Formel

15



(I)

worin

R^1 Wasserstoff, C_1-C_{10} -Alkyl, Aryl oder C_7-C_{20} -Aralkyl,

25 R^2 Wasserstoff, C_1-C_{10} -Alkyl, Aryl oder C_7-C_{20} -Aralkyl,
 R^3 CH_2OH , CH_2OR ,

R^4 OH, OR,

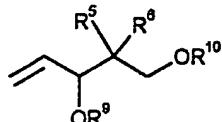
wobei beide Reste R unabhängig voneinander eine beliebige Schutzgruppe oder gemeinsam eine $-CR^7R^8$ Gruppe worin R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl, Aryl oder gemeinsam eine $-(CH_2)_n$ -Gruppe mit $n = 2$ bis 6 bedeuten,

30 R^5 und R^6 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1-C_{10} -Alkyl, C_7-C_{10} -Aralkyl oder gemeinsam eine $-(CH_2)_m$ -Gruppe mit $m = 2$ bis 5 bedeuten,

und alle Stereoisomeren sowie deren Gemische eingeschlossen sind, und wenn R^1 = Wasserstoff und R^2 = Ethyl oder umgekehrt, $R^3 = CH_2OR$, $R^4 = OR$, $R = CR^7R^8$ und $R^7 = R^8 = Methyl$ ist, dürfen R^5 und R^6 nicht Methyl bedeuten;

35 weiter Verbindungen der Formel

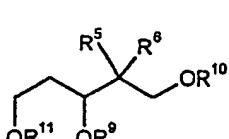
40



(VIa)

45 worin R^5 und R^6 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1-C_{10} -Alkyl, C_7-C_{10} -Aralkyl oder gemeinsam eine $-(CH_2)_m$ -Gruppe mit $m = 2$ bis 5, und
 R^9 und R^{10} unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine beliebige Schutzgruppe bedeuten und weiter Verbindungen der Formel

50



(IXa)

55

worin R^5 und R^6 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1-C_{10} -Alkyl, C_7-C_{10} -Aralkyl oder gemeinsam eine $-(CH_2)_m$ -Gruppe mit $m = 2$ bis 5, und

R^9 , R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine beliebige Schutzgruppe bedeuten.

Als Alkylgruppen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^6 sind gerad- oder verzweigtketige Alkylgruppen mit 1-10 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.

Als Alkylgruppen R^7 , R^8 und B sind gerad- oder verzweigtketige Alkylgruppen mit 1-4 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl.

Als Arylrest R^1 , R^2 , R^7 und R^8 kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen, wie z. B. Phenyl, Naphtyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, die mehrfach substituiert sein können durch Halogenen, $-NH_2$, $-OH$, $-CO_2R$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, Alkyl, C_1-C_{20} -Acyl, C_1-C_{20} -Acyloxy-Gruppen, in Frage.

Die Aralkylgruppen in R^1 , R^2 , R^7 und R^8 können im Ring bis 14 C-Atome, bevorzugt 6 bis 10, enthalten, und in der

DE 197 35 578 A 1

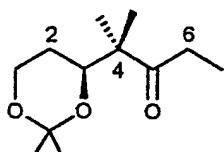
Alkylkette 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 Atome. Bevorzugte Aralkylreste sind z. B. Benzyl, Phenylethyl, Naphtylmethyl, Naphtylethyl, -(Pyridyl, Thienyl- oder Furyl)_n, wobei n = 1 bis 4 bedeutet. Die Ringe können mehrfach substituiert sein durch Halogen, -NO₂, -N₃, -CN, Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen.

Wenn der Rest R³ = CH₂OR ist, dann muß auch der Rest R⁴ = OR sein.

Die beliebige Schutzgruppe R⁹ und R¹¹ kann zum Beispiel ein Ether oder Acylrest oder auch eine beliebige cyclische Schutzgruppe wie z. B. ein Acetonid sein. Als Ether- und Acylreste kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind leicht abspaltbare Etherreste, wie beispielsweise der Methoxymethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuryl-, Trimethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilylrest. Als Acylreste kommen z. B. Acetyl, Propionyl, Butyryl, Benzoyl, durch z. B. mit Amino- und/oder Hydroxygruppen substituiertes Alkanoyl in Frage.

Acetoneide können aus dem Diol der Formel (IX) können mit beliebigen Ketoverbindungen, Aldehyden oder Ketonen, wie z. B., Acetaldehyd, Benzaldehyd Aceton, Cyclohexanon gebildet werden.

Aus Anspruch 1 soll die bereits bekannte Verbindung



(II)

von Schinzer et al ausgeschlossen werden.

Eine geeignete Abgangsgruppe Z kann ein Halogenatom X, p-Toluolsulfonat oder -OSO₂B wobei B für C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Perfluoralkyl steht, sein.

Das Halogenatom kann Fluor, Chlor, Brom, Iod sein, wobei Chlor, Brom und Iod bevorzugt sind.

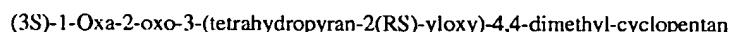
Unter C₁-C₄-Perfluoralkyl sind geradkettige oder verzweigte vollständig fluorierte Alkylreste wie zum Beispiel CF₃, C₂F₅, C₃F₇, C₄F₉ zu verstehen.

Als Epothilonederivate sind alle offenkettigen und cyclischen, makroliden oder auch nicht makroliden, zusätzlich substituierten oder nicht substituierten Strukturen zu verstehen, die sich von Epothilon ableiten lassen.

Die Verbindungen aus den Ansprüchen 2 und 3 sind als Zwischenstufen des erfundungsgemäßen Verfahrens ebenfalls Gegenstände der vorliegenden Erfindung.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindungsgegenstandes, ohne ihn auf diese beschränken zu wollen.

Beispiel 1



Die Lösung von 74,1 g (569 mmol) D-(-)-Pantolacton in 1 l wasserfreiem Dichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 102 ml 3,4-Dihydro-2H-pyran, 2 g p-Toluolsulfonsäure-Pyridiniumsalz und röhrt 16 Stunden bei 23°C. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, trennt die organische Phase ab und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an ca. 5 kg feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 119,6 g (558 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,13 (3H), 1,22 (3H), 1,46–1,91 (6H), 3,50–3,61 (1H), 3,86 (1H), 3,92 (1H), 4,01 (1H), 4,16 (1H), 5,16 (1H) ppm.

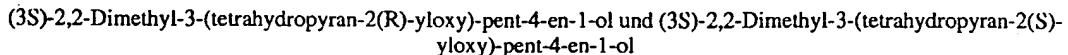
Beispiel 2



Die Lösung von 117,5 g (548 mmol) der nach Beispiel 1 dargestellten Verbindung in 2,4 wasserfreiem Toluol kühlte man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C, versetz innerhalb 1 Stunde mit 540 ml einer 1,2 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol und röhrt noch 3 Stunden bei -70°C. Man läßt auf -20°C erwärmen, versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, Wasser und trennt die ausgefallenen Aluminiumsalze durch Filtration über Celite ab. Das Filtrat wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Isoliert werden nach Filtration und Lösungsmittelabzug 111,4 g (515 mmol, 94%) der Titelverbindung als farbloses Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

IR (CHCl₃): 3480, 3013, 2950, 2874, 1262, 1133, 1074, 1026 und 808 cm⁻¹.

Beispiel 3



Die Aufschämmung von 295 g Methyl-triphenylphosphoniumbromid in 2,5 l wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei -60°C mit 313 ml einer 2,4 molaren Lösung von n-Butyllithium in

DE 197 35 578 A 1

n-Hexan, läßt auf 23°C erwärmen, eine Stunde nachröhren und kühl auf 0°C. Man versetzt mit der Lösung von 66,2 g (306 mmol) der nach Beispiel 2 dargestellten Verbindung in 250 ml Tetrahydrofuran, läßt auf 23°C erwärmen und 18 Stunden röhren. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an ca. 5 l feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 36,5 g (170 mmol, 56%) des unpolaren, 14,4 g (67,3 mmol, 22%) des polaren THP-Isomeren der Titelverbindung, sowie 7,2 g (33,3 mmol; 11%) des Ausgangsmaterials jeweils als farbloses Öl.

5 ¹H-NMR (CDCl₃), unpolares Isomer: δ = 0,78 (3H), 0,92 (3H), 1,41–1,58 (4H), 1,63–1,87 (2H), 3,18 (1H), 3,41 (1H), 3,48 (1H), 3,68 (1H), 3,94 (1H), 4,00 (1H), 4,43 (1H), 5,19 (1H), 5,27 (1H), 5,75 (1H) ppm.

10 ¹H-NMR (CDCl₃), polares Isomer: δ = 0,83 (3H), 0,93 (3H), 1,42–1,87 (6H), 2,76 (1H), 3,30 (1H), 3,45 (1H), 3,58 (1H), 3,83 (1H), 3,89 (1H), 4,65 (1H), 5,12–5,27 (2H), 5,92 (1H) ppm.

Beispiel 4

15 (3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-pantan-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pent-4-en

Die Lösung von 59,3 g (277 mmol) des nach Beispiel 3 dargestellten THP-Isomeren in 1000 ml wasserfreiem Dimethylformamid versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 28 g Imidazol, 85 ml tert.-Butyldiphenylchlorosilan und röhrt 16 Stunden bei 23°C. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 106,7 g (236 mmol, 85%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,89 (3H), 0,99 (3H), 1,08 (9H), 1,34–1,82 (6H), 3,40 (1H), 3,51 (2H), 3,76 (1H), 4,02 (1H), 4,67 (1H), 5,18 (1H), 5,23 (1H), 5,68 (1H), 7,30–7,48 (6H), 7,60–7,73 (4H) ppm.

25 Beispiel 5

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-3-hydroxy-pent-4-en

30 Die Lösung von 106,7 g (236 mmol) der nach Beispiel 4 dargestellten Verbindung in 1,5 l wasserfreiem Ethanol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 5,9 g Pyridinium-p-Toluolsulfonat und erhitzt 6 Stunden auf 50°C. Nach Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 82,6 g (224 mmol, 95%) der Titelverbindung als farbloses Öl, in dem noch zusätzlich ca. 5 g Ethoxy-tetrahydropyran enthalten sind.

35 ¹H-NMR (CDCl₃) einer analytischen Probe: δ = 0,89 (6H), 1,08 (9H), 3,45 (1H), 3,49 (1H), 3,58 (1H), 4,09 (1H), 5,21 (1H), 5,33 (1H), 5,93 (1H), 7,34–7,51 (6H), 7,63–7,73 (4H) ppm.

Beispiel 6

40 (3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-pantan-3,5-diol

Die Lösung von 570 mg (1,55 mmol) der nach Beispiel 5 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 22 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 410 mg (1,06 mmol, 68%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

45 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,82 (3H), 0,93 (3H), 1,08 (9H), 1,56–1,79 (2H), 3,11 (1H), 3,50 (2H), 3,78–3,92 (3H), 4,02 (1H), 7,34–7,51 (6H), 7,61–7,71 (4H) ppm.

Beispiel 7

4(S)-[2-Methyl-1-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-prop-2-yl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

50 Die Lösung von 5,60 g (14,5 nmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung in 250 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 10 ml 2,2-Dimethoxypropan, 145 mg Campher-10-sulfonsäure und röhrt 6 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit Triethylamin, verdünnt mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 5,52 g (12,9 mmol, 89%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

55 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,83 (3H), 0,89 (3H), 1,07 (9H), 1,30 (1H), 1,36 (3H), 1,44 (3H), 1,71 (1H), 3,24 (1H), 3,62 (1H), 3,86 (1H), 3,91–4,03 (2H), 7,31–7,48 (6H), 7,61–7,74 (4H) ppm.

60 Beispiel 8

(4S)-4-(2-Methyl-1-hydroxy-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

65 Die Lösung von 5,6 g (13,1 mmol) der nach Beispiel 7 dargestellten Verbindung in 75 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 39 ml einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und erwärmt 16 Stunden auf 50°C. Man versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem

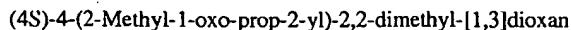
DE 197 35 578 A 1

Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 2,43 g (12,9 mmol, 99%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,87$ (3H), 0,90 (3H), 1,35 (1H), 1,37 (3H), 1,43 (3H), 1,77 (1H), 2,93 (1H), 3,36 (1H), 3,53 (1H), 3,79 (1H), 3,87 (1H), 3,96 (1H) ppm.

5

Beispiel 9

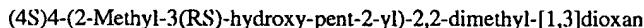


Die Lösung von 0,13 ml Oxalylchlorid in 5,7 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C , versetzt mit 0,21 ml, Dimethylsulfoxid, der Lösung von 200 mg (1,06 mmol) der nach Beispiel 8 dargestellten Verbindung in 5,7 ml wasserfreiem Dichlormethan und röhrt 0,5 Stunden. Anschließend versetzt man mit 0,65 ml Triethylamin, läßt 1 Stunde bei -30°C reagieren und versetzt mit n-Hexan und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Die organische Phase wird abgetrennt, die wäßrige noch mehrfach mit n-Hexan extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand setzt man ohne Reinigung weiter um.

10

15

Beispiel 10



20

Die Lösung von 900 mg (4,83 mmol) der nach Beispiel 9 dargestellten Verbindung in 14 ml wasserfreiem Diethylether versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei 0°C mit 2,42 ml einer 2,4 molaren Lösung von Ethylmagnesiumbromid in Diethylether, läßt auf 23°C erwärmen und 16 Stunden röhren. Man versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, trennt die organische Phase ab und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 321 mg (1,48 mmol, 31%) des unpolaren 3R-oder 3S-Epimeren der Titelverbindung, 542 mg (2,51 mmol, 52%) des polaren 3S- oder 3R-Epimeren der Titelverbindung sowie 77 mg der in Beispiel 1c beschriebenen Titelverbindung jeweils als farbloses Öl.

25

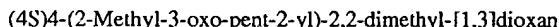
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) unpolares Isomer: $\delta = 0,86$ (3H), 0,89 (3H), 1,03 (3H), 1,25–1,37 (2H), 1,37 (3H), 1,46 (3H), 1,49 (1H), 1,84 (1H), 3,35 (1H), 3,55 (1H), 3,81–4,02 (3H) ppm.

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) polares Isomer: $\delta = 0,72$ (3H), 0,91 (3H), 0,99 (3H), 1,25–1,44 (2H), 1,38 (3H), 1,43–1,60 (1H), 1,49 (3H), 1,76 (1H), 3,39 (1H), 3,63 (1H), 3,79–4,03 (3H) ppm.

35

Beispiel 11



40

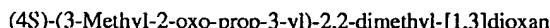
Die Lösung von 850 mg (3,93 mmol) eines Gemisches der nach Beispiel 10 dargestellten Verbindungen in 63 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man mit Molekularsieb (4A, ca. 80 Kugeln), 690 mg N-Methylmorpholino-N-oxid, 70 mg Tetrapropylammoniumperfruthe nat und röhrt 16 Stunden bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon. Man engt ein und reinigt das erhaltene Rohprodukt durch Chromatographie an ca. 200 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 728 mg (3,39 mmol, 86%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

45

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,00$ (3H), 1,07 (3H), 1,11 (3H), 1,31 (1H), 1,32 (3H), 1,41 (3H), 1,62 (1H), 2,52 (2H), 3,86 (1H), 3,97 (1H), 4,05 (1H) ppm.

50

Beispiel 12



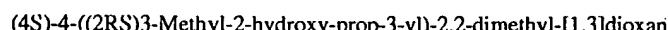
55

In Analogie zu Beispiel 11 werden 420 mg (2,08 mmol) der nach Beispiel 12a dargestellten Verbindungen umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung isoliert man 388 mg (1,94 mmol, 93%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,08$ (3H), 1,12 (3H), 1,33 (3H), 1,35 (1H), 1,42 (3H), 1,63 (1H), 2,17 (3H), 3,87 (1H), 3,98 (1H), 4,04 (1H) ppm.

55

Beispiel 12a



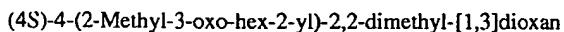
60

In Analogie zu Beispiel 10 werden 450 mg (2,42 mmol) der nach Beispiel 9 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Methylmagnesiumbromid umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung isoliert man 431 mg (2,13 mmol, 88%) eines chromatographisch trennbaren Gemisches der epimeren Titelverbindungen als farbloses Öl.

65

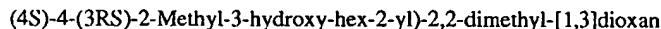
DE 197 35 578 A 1

Beispiel 13



5 In Analogie zu Beispiel 11 werden 230 mg (1,00 mmol) der nach Beispiel 13a dargestellten Verbindungen umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung isoliert man 185 mg (0,81 mmol, 81%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,88 (3H), 1,04 (3H), 1,12 (3H), 1,22–1,37 (1H), 1,31 (3H), 1,40 (3H), 1,48–1,71 (3H), 2,46 (2H), 3,83 (1H), 3,96 (1H), 4,04 (1H) ppm.

10 Beispiel 13a



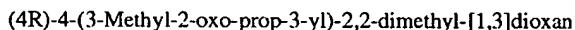
15 In Analogie zu Beispiel 10 werden 450 mg (2,42 mmol) der nach Beispiel 9 dargestellten Verbindung unter Verwendung von n-Propylmagnesiumbromid umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung isoliert man insgesamt 244 mg (1,06 mmol, 44%) eines trennbares Gemisches der epimeren Titelverbindungen sowie 191 mg der in Beispiel 1c beschriebenen Titelverbindung jeweils als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃) unpolares Isomer: δ = 0,87 (3H), 0,89 (3H), 0,94 (3H), 1,25–1,52 (4H), 1,38 (3H), 1,45 (3H), 1,66 (1H), 1,85 (1H), 3,46 (1H), 3,80–4,02 (4H) ppm.
20 ¹H-NMR (CDCl₃) polares Isomer: δ = 0,73 (3H), 0,92 (3H), 0,95 (3H), 1,19–1,84 (6H), 1,37 (3H), 1,49 (3H), 3,49 (1H), 3,60 (1H), 3,80–4,03 (3H) ppm.

Beispiel 14

25 (4R)-4-(2-Methyl-3-oxo-pent-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Ausgehend von L-(+)-Pantolacton wird in Analogie zu den in den Beispielen 1 bis 11 beschriebenen Verfahren über die jeweils enantiomeren Zwischenstufen die Titelverbindung hergestellt.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,00 (3H), 1,07 (3H), 1,12 (3H), 1,24–1,37 (1H), 1,31 (3H), 1,40 (3H), 1,61 (1H), 2,50 (2H), 3,84 (1H), 3,95 (1H), 4,03 (1H) ppm.

Beispiel 15



35 Ausgehend von L-(+)-Pantolacton wird in Analogie zu den in den Beispielen 12, 12a und 1 bis 9 beschriebenen Verfahren über die jeweils enantiomeren Zwischenstufen die Titelverbindung hergestellt.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,07 (3H), 1,12 (3H), 1,30–1,39 (1H), 1,33 (3H), 1,43 (3H), 1,62 (1H), 2,17 (3H), 3,86 (1H), 3,96 (1H), 4,03 (1H) ppm.

40 Beispiel 16



45 Ausgehend von L-(+)-Pantolacton wird in Analogie zu den in den Beispielen 13, 13a und 1 bis 9 beschriebenen Verfahren über die jeweils enantiomeren Zwischenstufen die Titelverbindung hergestellt.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,88 (3H), 1,04 (3H), 1,12 (3H), 1,22–1,37 (1H), 1,31 (3H), 1,41 (3H), 1,48–1,72 (3H), 2,47 (2H), 3,84 (1H), 3,96 (1H), 4,05 (1H) ppm.

50 Beispiel 17



55 370 mg (1,35 mmol) der nach Beispiel 17a dargestellten Verbindung werden in 10 ml Aceton gelöst. Man addiert eine Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure und läßt 2 Stunden bei 25°C nachröhren. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 338 mg (1,07 mmol, 79%) der Titelverbindung erhalten.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,03 (6H), 0,88 (9H), 1,38 (3H), 1,42 (3H), 1,50–1,80 (4H), 2,00 (1H), 3,52 (1H), 3,62 (1H), 3,85–4,00 (3H) ppm.

Beispiel 17a



65 Zu einer Lösung von 1 g (2,24 mmol) der nach Beispiel 17b dargestellten Verbindung A in 10 ml absolutem Toluol werden bei 0°C 4 ml einer 1,2 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol getropft. Man läßt 1,5 Stunden bei 0°C nachröhren und addiert dann 5 ml Wasser. Es wird über Celite filtriert. Das Filtrat wird über Natriumsulfat ge-

DE 197 35 578 A 1

trocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhält nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat 370 mg (1,35 mmol, 60%) der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,05 (6H), 0,90 (9H), 1,55–1,60 (2H), 1,80 (2H), 1,90 (3H), 2,10 (1H), 3,75 (1H), 3,85–3,95 (4H) ppm.

5

Beispiel 17b

[1R-[1a(R*),2b]]-2-Phenylcyclohexyl 3-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyloxy]methyl]cyclobutyl]-3-hydroxypropanoat (A) und [1R-[1a(S*),2b]]-2-Phenylcyclohexyl 3-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyloxy]methyl]cyclobutyl]-3-hydroxypropanoat (B)

10

Aus 7,2 ml Diisopropylamin und Butyllithium (32 ml einer 1,6 molaren Lösung in Hexan) wird in absolutem Tetrahydrofuran Lithiumdiisopropylamid hergestellt. Dann addiert man bei -78°C eine Lösung von 11,2 g (1R-trans)-2-Phenylcyclohexyl acetat in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran und lässt 30 Minuten bei dieser Temperatur nachröhren. Anschließend wird eine Lösung von 7,7 g (33,7 mmol) der nach Beispiel 17c dargestellten Verbindung in 50 ml Tetrahydrofuran addiert. Man lässt 1,5 Stunden bei -78°C nachröhren und gießt danach das Reaktionsgemisch auf gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat erhält man 6,34 g (14,2 mmol, 42%) der Titelverbindung A und 4,22 g (9,4 mmol, 28%) der Titelverbindung B.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,04 (6H), 0,98 (9H), 2,69 (1H), 3,08 (1H), 3,60 (1H), 3,67 (1H), 3,78–3,84 (1H), 4,97 (1H), 7,15–7,30 (5H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,03 (6H) 0,90 (9H), 2,68 (1H), 2,80 (1H), 3,56 (2H), 3,68–3,72 (1H), 4,99 (1H), 7,18–7,30 m (5H) ppm.

20

15

25

Beispiel 17c

1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutancarbaldchyd

8 ml Oxalylchlorid werden in 100 ml Dichlormethan gelöst. Man kühlt auf -78°C und addiert 13 ml Dimethylsulfoxid. Man lässt 3 Minuten nachröhren und addiert dann eine Lösung von 13,5 g (58,6 mmol) der nach Beispiel 17d dargestellten Verbindung in 80 ml Dichlormethan. Nach weiteren 15 Minuten Nachrührzeit werden 58 ml Triethylamin hinzugeropft. Anschließend lässt man auf 0°C erwärmen. Dann wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat erhält man 7,7 g (33,7 mmol, 58%) der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 9,70 s (1H), 3,83 s (2H), 2,20–2,30 m (2H), 1,85–2,00 m (4H), 0,90 s (9H), 0,03 s (6H) ppm.

30

35

40

Beispiel 17d

1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutanmethanol

Zu einer Suspension von 3,4 g Natriumhydrid (60%ig in Öl) in 35 ml absolutem Tetrahydrofuran wird bei 0°C eine Lösung von 9,9 g (85 mmol) der nach Beispiel 17e dargestellten Verbindung in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran gegeben. Man lässt 30 Minuten nachröhren und addiert dann eine Lösung von 12,8 g tert.Butyldimethylsilylchlorid in 50 ml Tetrahydrofuran. Man lässt eine Stunde bei 25°C nachröhren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung. Es wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat gereinigt. Man erhält 13,5 g (58,6 mmol, 69%) der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,04 (6H), 0,90 (9H), 1,70–2,00 (6H), 3,70 (4H) ppm.

50

45

55

Beispiel 17e

1,1-Cyclobutandimethanol

Zu einer Lösung von 20 g (99,9 mmol) 1,1-Cyclobutandicarbonsäurediethylester in 200 ml absolutem Tetrahydrofuran werden bei 0°C 170 ml einer 1,2 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid getropft. Man lässt eine Stunde bei 0°C nachröhren und addiert dann 30 ml Wasser. Es wird über Celite filtriert. Das Filtrat wird mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt (9,9 g, 85,2 mmol, 85%) wird ohne Aufreinigung in die Folgestufe eingesetzt.

60

65

Beispiel 18

(R)-2,2-Dimethyl-4-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-1,3-dioxan

65

In Analogie zu Beispiel 17 setzt man 250 mg (0,91 mmol) der nach Beispiel 18a hergestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 228 mg (0,72 mmol, 60%) der Titelverbindung.

DE 197 35 578 A 1

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist deckungsgleich mit dem in Beispiel 12 beschriebenen.

Beispiel 18a

5 (R)-1-[1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyloxy]methyl]cyclobutyl]-1,3-propandiol

In Analogie zu Beispiel 17a setzt man 700 mg (1,57 mmol) der nach Beispiel 17b hergestellten Verbindung B um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 250 mg (0,91 mmol, 58%) der Titelverbindung.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist deckungsgleich mit dem in Beispiel 17a beschriebenen.

10

Beispiel 19

2,2-Dimethyl-4-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-1,3-dioxan

15 In Analogie zu Beispiel 17 setzt man 190 mg (0,69 mmol) der nach Beispiel 19a hergestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 171 mg (0,54 mmol, 79%) der Titelverbindung.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist deckungsgleich mit dem in Beispiel 17a beschriebenen.

Beispiel 19a

20

1-[1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-1,3-propandiol

In Analogie zu Beispiel 17a setzt man 500 mg (1,12 mmol) eines Gemisches der nach Beispiel 17b hergestellten Verbindungen A und B um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 190 mg (0,69 mmol, 62%) der Titelverbindung.

25 Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist deckungsgleich mit dem in Beispiel 17a beschriebenen.

Beispiel 20

30 (4R,5S,6S)-2-((4S)-2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2,4,6-trimethyl-3-oxo-5-hydroxy-9-tert.-butyldiphenylsilyloxy-decan

Die Lösung von 1,07 ml Diisopropylamin in 25 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -30°C , versetzt mit 3,18 ml einer 2,4 molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan und röhrt noch 15 Minuten. Bei -78°C tropft man die Lösung von 1,63 g (7,61 mmol) der nach Beispiel 11 dargestellten Verbindung in 25 ml Tetrahydrofuran zu und lässt 1 Stunde reagieren. Anschließend versetzt man mit der Lösung von 2,04 g (8,35 mmol) der nach Beispiel 21 dargestellten Verbindung in Tetrahydrofuran und gießt nach 45 Minuten in gesättigte Ammoniumchloridlösung. Man verdünnt mit Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat werden neben 37% Ausgangsmaterial 1,72 g (3,75 mmol, 49%) der Titelverbindung sowie 271 mg (0,59 mmol, 8%) eines Diastereomeren erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,04$ (6H), 0,83 (3H), 0,89 (9H), 1,02 (3H), 1,09 (3H), 1,04–1,17 (1H), 1,21 (3H), 1,33 (3H), 1,32–1,40 (1H), 1,40 (3H), 1,40–1,58 (5H), 1,63 (1H), 1,78 (1H), 3,28 (1H), 3,37 (1H), 3,50 (1H), 3,61 (2H), 3,86 (1H), 3,97 (1H), 4,05 (1H) ppm.

45

Beispiel 21

(2S)-2-methyl-6-tert.butyldimethylsilyloxy-hexanal

50 In Analogie zu Beispiel 1b setzt man 2,07 g (8,39 mmol) (2S)-2-methyl-6-tert.butyldimethylsilyloxy-hexanol um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 2,04 g (8,34 mmol, 99%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,04$ (6H), 0,90 (9H), 1,10 (3H), 1,32–1,48 (3H), 1,48–1,60 (2H), 1,72 (1H), 2,34 (1H), 3,61 (2H), 9,62 (1H) ppm.

55

Beispiel 22

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pentan-5-ol

Die Lösung von 3,09 g (6,83 mmol) der nach Beispiel 4 dargestellten Verbindung in 82 ml Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei 23°C mit 13,1 ml einer 1 molaren Lösung von Boran in Tetrahydrofuran und lässt 1 Stunde reagieren. Anschließend versetzt man unter Eiskühlung mit 16,4 ml einer 5%igen Natronlauge sowie 8,2 ml einer 30%igen Wasserstoffperoxidlösung und röhrt weitere 30 Minuten. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser, gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,78 g (3,78 mmol, 55%) der Titelverbindung als chromatographisch trennbares Gemisch der beiden THP-Epimeren sowie 0,44 g (1,14 mmol, 17%) der Titelverbindung aus Beispiel 1e jeweils als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), unpolares THP-Isomer: $\delta = 0,80$ (3H), 0,88 (3H), 1,10 (9H), 1,18–1,80 (9H), 3,27 (1H), 3,39 (1H),

DE 197 35 578 A 1

3,48 (1H), 3,64 (1H), 3,83 (1H), 3,90–4,08 (2H), 4,49 (1H), 7,31–7,50 (6H), 7,58–7,73 (4H) ppm.
¹H-NMR (CDCl₃), polares THP-Isomer: δ = 0,89 (3H), 0,98 (3H), 1,08 (9H), 1,36–1,60 (4H), 1,62–1,79 (3H), 1,88 (1H), 2,03 (1H), 3,37 (1H), 3,50 (1H), 3,57 (1H), 3,62–3,83 (4H), 4,70 (1H), 7,30–7,48 (6H), 7,61–7,73 (4H) ppm.

Beispiel 23

5

4(S)-[2-Methyl-1-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-prop-2-yl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 100 mg (0,212 mmol) der nach Beispiel 22 dargestellten Verbindungen in 2,6 ml wasserfreiem Aceton versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 78,9 mg Kupfer(II)sulfat, einer Spatelspitze p-Toluolsulfinsäure-Monohydrat und röhrt 16 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Diethylether, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 24 mg (56 μmol, 27%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

10

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,83 (3H), 0,89 (3H), 1,07 (9H), 1,30 (1H), 1,36 (3H), 1,44 (3H), 1,71 (1H), 3,24 (1H), 3,62 (1H), 3,86 (1H), 3,914,03 (2H), 7,31–7,48 (6H), 7,61–7,74 (4H) ppm.

15

Beispiel 24

20

(2S,4S)-2-(2-Cyanophenyl)-4-(2-methyl-3-oxo-pent-2-yl)-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 11 setzt man 463 mg (1,60 mmol) der nach Beispiel 24a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 420 mg (1,46 mmol, 91%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

10

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,00 (3H), 1,19 (3H), 1,24 (3H), 1,49 (1H), 1,92 (1H), 2,56 (2H), 4,03 (1H), 4,16 (1H), 4,32 (1H), 5,78 (1H), 7,44 (1H), 7,60 (1H), 7,64–7,72 (2H) ppm.

25

Beispiel 24a

20

(2S,4S)-2-(2-Cyanophenyl)-4-((3RS)-2-methyl-3-hydroxy-pent-2-yl)-[1,3]dioxan

30

In Analogie zu Beispiel 10 setzt man 780 mg (max. 2,18 mmol) des nach Beispiel 24b dargestellten Rohproduktes um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 468 mg (1,62 mmol, 74%) der epimeren Titelverbindungen als farbloses Öl.

35

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,81–1,09 (9H), 1,22–1,43 (1H), 1,43–1,70 (2H), 2,04 (1H), 2,35 (0,55H), 2,89 (0,45H), 3,41–3,59 (1H), 3,89–4,13 (2H), 4,36 (1H), 5,78 (0,45H), 5,81 (0,55H), 7,45 (1H), 7,54–7,78 (3H) ppm.

Beispiel 24b

40

(2S,4S)-2-(2-Cyanophenyl)-4-(2-methyl-1-oxo-prop-2-yl)-[1,3]dioxan

40

In Analogie zu Beispiel 9 setzt man 570 mg (2,18 mmol) der nach Beispiel 24c dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 780 mg der Titelverbindung als gelbes Öl, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

45

Beispiel 24c

45

(2S,4S)-2-(2-Cyanophenyl)-4-(2-methyl-1-hydroxy-prop-2-yl)-[1,3]dioxan

50

In Analogie zu Beispiel 8 setzt man 1,22 g (2,44 mmol) der nach Beispiel 24d dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 593 mg (2,27 mmol, 93%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

55

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,89 (3H), 0,97 (3H), 1,51 (1H), 2,01 (1H), 2,42 (1H), 3,31 (1H), 3,72 (1H), 3,97 (1H), 4,02 (1H), 4,39 (1H), 5,78 (1H), 7,46 (1H), 7,63 (1H), 7,69 (1H), 7,75 (1H) ppm.

Beispiel 24d

55

(2S,4S)-2-(2-Cyanophenyl)-4-[2-methyl-1-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-prop-2-yl]-[1,3]dioxan

55

Die Lösung von 1,00 g (2,59 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung in 50 ml Benzol versetzt man mit 850 mg 2-Cyanobenzaldehyd, einer Spatelspitze p-Toluolsulfinsäure-Monohydrat und refluxiert 16 Stunden am Wasserabscheider unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon. Man versetzt mit 0,5 ml Triethylamin, verdünnt mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,22 g (2,44 mmol, 94%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

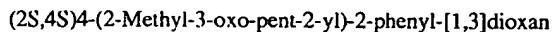
60

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,99 (6H), 1,05 (9H), 1,47 (1H), 1,98 (1H), 3,34 (1H), 3,63 (1H), 3,96–4,09 (2H), 4,31 (1H), 5,75 (1H), 7,17 (2H), 7,24–7,51 (5H), 7,51–7,74 (7H) ppm.

65

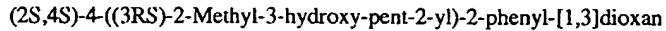
DE 197 35 578 A 1

Beispiel 25



5 In Analogie zu Beispiel 11 setzt man 435 mg (1,65 mmol) der nach Beispiel 25a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 410 mg (1,56 mmol, 95%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,02$ (3H), 1,17 (3H), 1,23 (3H), 1,44 (1H), 1,84 (1H), 2,58 (2H), 3,97 (1H), 4,06 (1H), 4,30 (1H), 5,50 (1H), 7,28–7,49 (5H) ppm.

10 Beispiel 25a



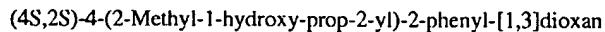
15 In Analogie zu Beispiel 10 setzt man 715 mg (max. 2,12 mmol) des nach Beispiel 25b dargestellten Rohproduktes um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 440 mg (1,66 mmol, 79%) der epimeren Titelverbindungen als farbloses Öl.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,80$ –1,10 (9H), 1,23–1,42 (1H), 1,42–1,70 (2H), 1,90–2,16 (1H), 2,92 (0,6 H), 3,07 (0,4H), 3,40–3,53 (1H), 3,86 (1H), 3,98 (1H), 4,32 (1H), 5,49 (0,4H), 5,55 (0,6H), 7,28–7,40 (3H), 7,40–7,51 (2H) ppm.

20 Beispiel 25b



25 In Analogie zu Beispiel 9 setzt man 500 mg (2,12 mmol) der nach Beispiel 25c dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 715 mg der Titelverbindung als gelbes Öl, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 25c



30 In Analogie zu Beispiel 8 setzt man 1,20 g (2,53 mmol) der nach Beispiel 25d dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 518 mg (2,19 mmol, 87%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,98$ (6H), 1,49 (1H), 2,00 (1H), 2,49 (1H), 3,46 (1H), 3,62 (1H), 3,81 (1H), 3,98 (1H), 4,33 (1H), 5,51 (1H), 7,30–7,41 (3H), 7,41–7,51 (2H) ppm.

35 Beispiel 25d



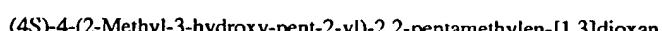
40 In Analogie zu Beispiel 24d setzt man 1,00 g (2,59 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung in 50 ml Toluol unter Verwendung von Benzaldehyd um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,2 g (2,53 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,93$ (3H), 1,00 (3H), 1,07 (9H), 1,43 (1H), 1,92 (1H), 3,30 (1H), 3,72 (1H), 3,95 (1H), 4,00 (1H), 4,30 (1H), 5,53 (1H), 7,18 (2H), 7,29–7,49 (9H), 7,61 (2H), 7,67 (2H) ppm.

45 Beispiel 26



50 In Analogie zu Beispiel 11 setzt man 386 mg (1,51 mmol) der nach Beispiel 26a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 376 mg (1,48 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,01$ (3H), 1,09 (3H), 1,17 (3H), 1,22–1,38 (3H), 1,40–1,72 (8H), 2,15 (1H), 2,57 (2H), 3,81 (1H), 3,92–4,07 (2H) ppm.

55 Beispiel 26a

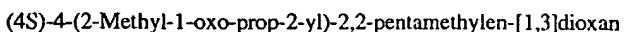


60 In Analogie zu Beispiel 10 setzt man 678 mg (max. 1,97 mmol) des nach Beispiel 26b dargestellten Rohproduktes um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 391 mg (1,54 mmol, 77%) der epimeren Titelverbindungen als farbloses Öl.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,70$ –1,08 (9H), 1,23–1,98 (13H), 2,01–2,13 (1H), 3,37–3,50 (1H), 3,61 (0,5H), 3,80–4,06 (3,5H) ppm.

65

DE 197 35 578 A 1

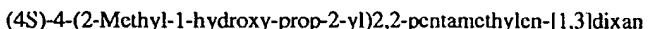
Beispiel 26b



In Analogie zu Beispiel 9 setzt man 450 mg (1,97 mmol) der nach Beispiel 26c dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 678 mg der Titelverbindung als gelbes Öl, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

5

Beispiel 26c



10

In Analogie zu Beispiel 24c setzt man 1,09 g (2,34 mmol) der nach Beispiel 26d dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 470 mg (2,06 mmol, 88%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,88 (3H), 0,94 (3H), 1,24–1,71 (10H), 1,81 (1H), 2,18 (1H), 3,09 (1H), 3,39 (1H), 3,60 (1H), 3,80 (1H), 3,87 (1H), 4,02 (1H) ppm.

15

Beispiel 26d



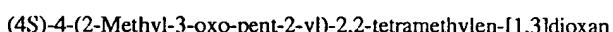
20

In Analogie zu Beispiel 24d setzt man 1,00 g (2,59 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung in 50 ml Toluol unter Verwendung von Cyclohexanon um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,09 g (2,34 mmol, 90%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,84 (3H), 0,89 (3H), 0,97–1,10 (10H), 1,20–1,64 (9H), 1,71 (1H), 2,13 (1H), 3,33 (1H), 3,56 (1H), 3,81 (1H), 3,89 (1H), 3,99 (1H), 7,32–7,49 (6H), 7,60–7,74 (4H) ppm.

25

Beispiel 27



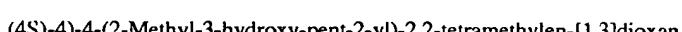
30

In Analogie zu Beispiel 11 setzt man 348 mg (1,44 mmol) der nach Beispiel 27a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 332 mg (1,38 mmol, 96%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,00 (3H), 1,07 (3H), 1,17 (3H), 1,31 (1H), 1,50–2,00 (9H), 2,52 (2H), 3,84 (1H), 3,88–3,99 (2H) ppm.

35

Beispiel 27a



40

In Analogie zu Beispiel 10 setzt man 611 mg (max. 1,87 mmol) der nach Beispiel 27ab dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 353 mg (1,46 mmol, 78%) der epimeren Titelverbindungen als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,71–1,09 (9H), 1,20–1,44 (2H), 1,44–1,78 (5H), 1,78–2,02 (5H), 3,32–3,44 (1H), 3,51–3,60 (1H), 3,76 (1H), 3,80–4,02 (2H) ppm.

45

Beispiel 27b

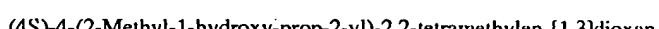


50

In Analogie zu Beispiel 9 setzt man 400 mg (1,87 mmol) der nach Beispiel 24c dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 611 mg der Titelverbindung als gelbes Öl, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

55

Beispiel 27c



55

In Analogie zu Beispiel 24c setzt man 997 mg (2,20 mmol) der nach Beispiel 27d dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 415 mg (1,94 mmol, 88%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,90 (6H), 1,36 (1H), 1,53–2,02 (9H), 2,93 (1H), 3,39 (1H), 3,55 (1H), 3,70 (1H), 3,87 (1H), 3,96 (1H) ppm.

60

Beispiel 27d



65

In Analogie zu Beispiel 24d setzt man 1,00 g (2,59 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung in 50 ml Toluol unter Verwendung von Cyclopentanon um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 997 mg (2,20 mmol, 85%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

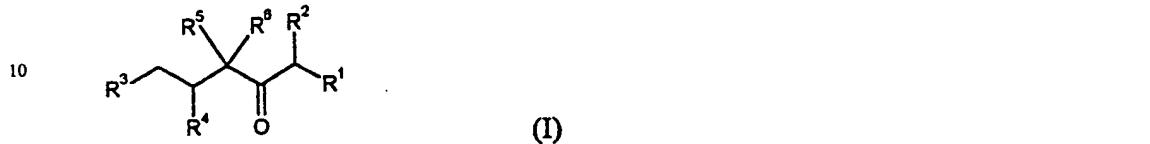
DE 197 35 578 A 1

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,84 (3H), 0,88 (3H), 0,99–1,10 (10H), 1,30 (1H), 1,50–1,99 (8H), 3,23 (1H), 3,60 (1H), 3,80–3,98 (3H), 7,31–7,49 (6H), 7,61–7,73 (4H) ppm.

Patentansprüche

5

1. Verbindungen der allgemeinen Formel



15 worin

R¹ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₂₀-Aralkyl,

R² Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₂₀-Aralkyl,

R³ CH₂OH, CH₂OR,

R⁴ OH, OR,

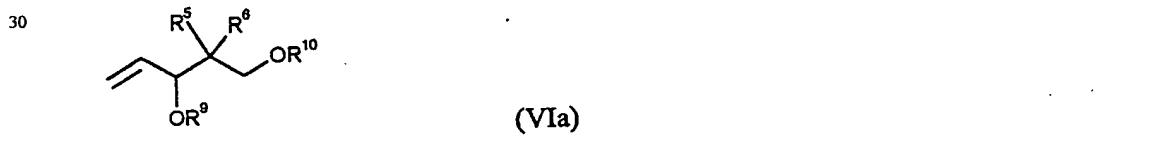
20 wobei beide Reste R unabhängig voneinander eine beliebige Schutzgruppe oder gemeinsam eine -CR⁷R⁸ Gruppe
worin R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Aryl oder gemeinsam eine -(CH₂)_n-Gruppe mit n = 2 bis 6 bedeuten,

R⁵ und R⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₇-C₁₀-Aralkyl oder gemeinsam eine -
(CH₂)_m-Gruppe mit m = 2 bis 5 bedeuten,

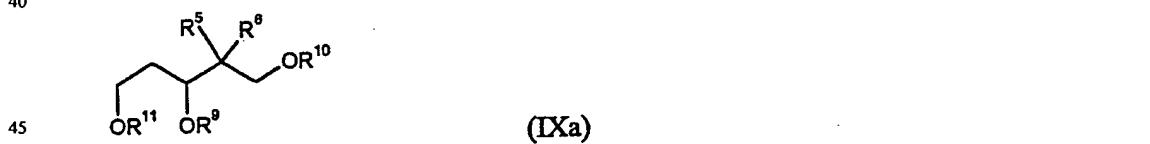
25 und alle Stereoisomeren sowie deren Gemische eingeschlossen sind, und wenn R¹ = Wasserstoff und R² = Ethyl
oder umgekehrt, R³ = CH₂OR, R⁴ = OR, R = CR⁷R⁸ und R⁷ = R⁸ = Methyl ist, dürfen R⁵ und R⁶ nicht Methyl be-
deuten.

2. Verbindungen der Formel



35 worin R⁵ und R⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₇-C₁₀-Aralkyl oder gemeinsam eine
(CH₂)_m-Gruppe mit m = 2 bis 5, und
R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine beliebige Schutzgruppe bedeuten.

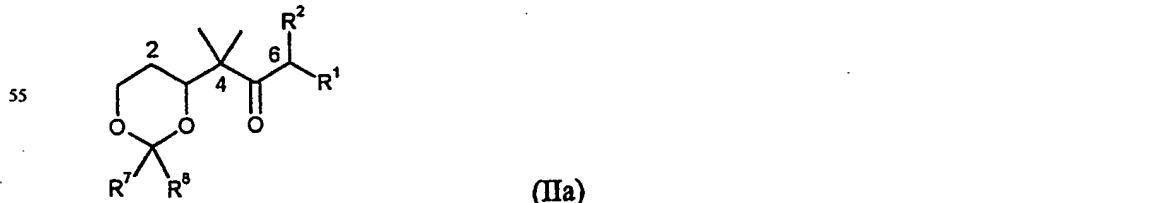
3. Verbindungen der Formel



45 worin R⁵ und R⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₇-C₁₀-Aralkyl oder gemeinsam eine
(CH₂)_m-Gruppe mit m = 2 bis 5, und

R⁹, R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine beliebige Schutzgruppe bedeuten.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (IIa)



55 worin R¹ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₂₀-Aralkyl,

R² Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₂₀-Aralkyl

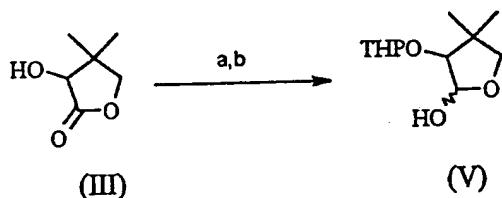
R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Aryl oder gemeinsam eine -(CH₂)_n-Gruppe mit n = 2 bis 6 bedeuten und

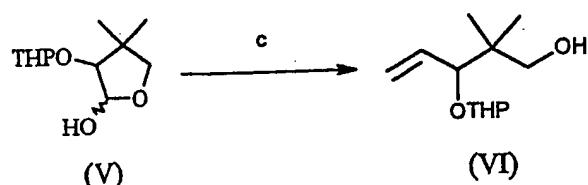
65 die Konfiguration am C3 (R), (S) oder ein Gemisch aus beiden sein kann, je nachdem welches Pantolacton oder
Pantolacton-Gemisch für das Verfahren eingesetzt wird,

dadurch gekennzeichnet, daß

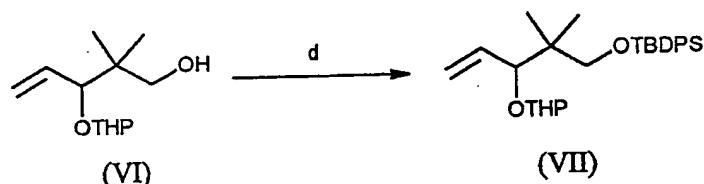
in einem Schritt 1



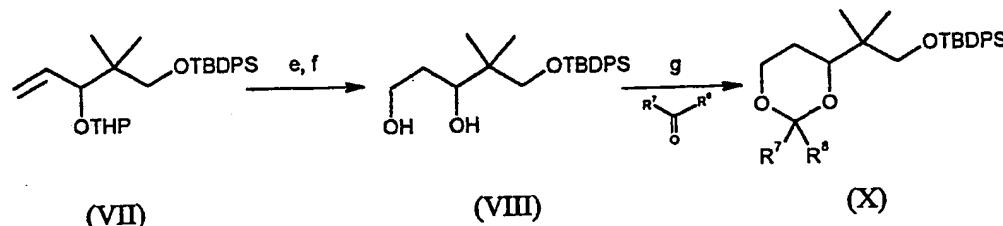
die freie Hydroxygruppe des Pantolactons (III) unter wasserfreien Bedingungen mit 3,4-Dihydro-2H-pyran/p-Toluensulfonsäure-Pyridiniumsalz (a) in den Tetrahydropyranylether (IV) überführt und das Lacton bei -70°C mit Diisobutylaluminumhydrid (b) zum Lactol (V) reduziert wird,
in einem Schritt 2



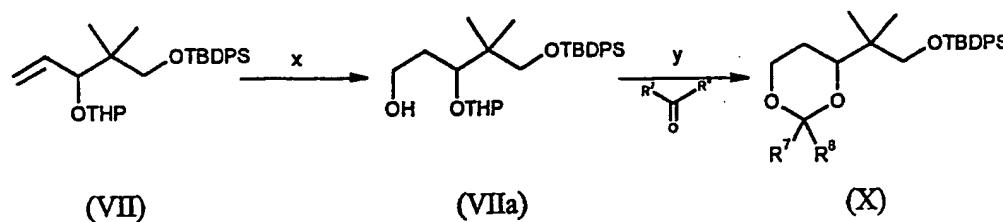
das Lactol (V) mit Methyltriphenylphosphoniumbromid/Butyllithium (c) zur offenkettigen Verbindung (VI) geöffnet,
in einem Schritt 3



die freie primäre Hydroxygruppe mit tert.Butyldiphenylsilylchlorid/Imidazol in Dimethylformamid (d) zur Verbindung (VII) mit zwei geschützten Hydroxygruppen umgesetzt wird und dann entweder
in einem Schritt 4

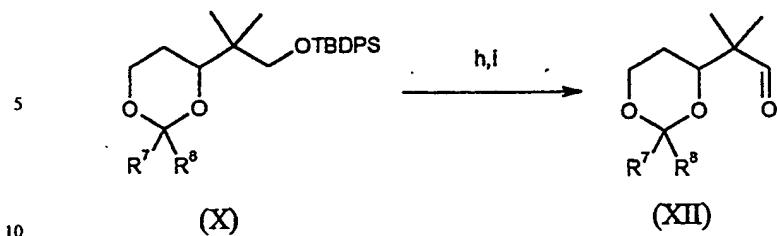


der Tetrahydropyranylether unter Einwirkung von Pyridinium-p-Toluolsulfonat (e) gespalten wird, der Allylalkohol (VIII) einer Hydroborierung unter üblichen Bedingungen (f) unterworfen und das erhaltene 1,3-Diol (IX) durch Umsetzung mit einer Carbonylverbindung R⁷COR⁸ als Ketal (X) geschützt (g) wird, oder
in einem Schritt 4a

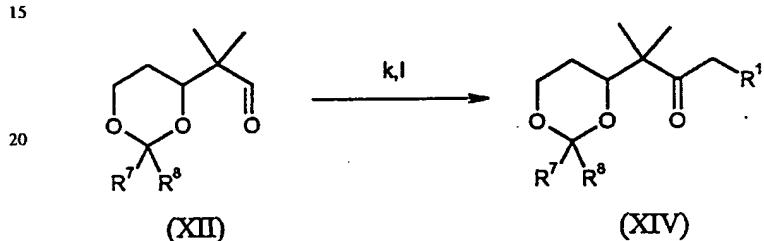


zuerst eine Hydroborierung unter üblichen Bedingungen durchgeführt (x) und unter Einwirkung von Kupfer(II)sulfat/p-Toluolsulfinsäure und der Carbonylverbindung R⁷COR⁸ (y) der Tetrahydropyranylether gespalten und das Ketal gebildet wird, und
in einem Schritt 5

DE 197 35 578 A 1



die Schutzgruppe der primären Hydroxygruppe der Verbindung (X) mit Tetrabutylammoniumfluorid (h) gespalten und der Alkohol (XI) mit Oxalylchlorid/Dimethylsulfoxid (i) zum Aldehyd (XII) oxidiert wird, und in einem Schritt 6



der Aldehyd (XII) mit einer metallorganischen Verbindung der allgemeinen Formel

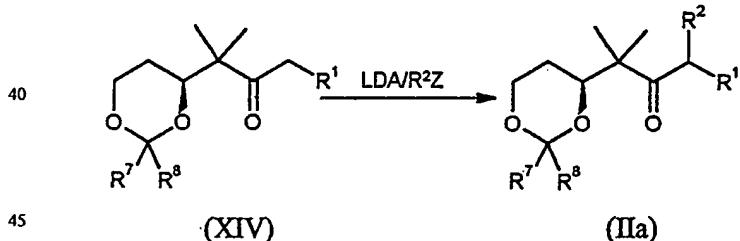
$$R^1(H_0Y_{\bullet}(k))$$

wobei R¹ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₂₀-Aralkyl.

Y Lithium oder MgX und

X Chlor, Brom oder Iod sein kann,
umgesetzt und der erhaltene Alkohol (XIII) mit Molekularsieb/N-Morpholino-N-Oxid/tetrapropylammoniumper-

35 ruthenat (1) zum Keton (XIV) oxidiert wird, und gegebenenfalls in einem Schritt 7



mit Lithiumdiisopropylamid (LDA)/R²Zn

wobei R² C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₂₀-Aralkyl und

50 Z eine geeignete Abgangsgruppe sein kann, zu einer Verbindung (IIa) umgesetzt wird.

5. Verwendung von Verbindungen aus Anspruch 1 zur Synthese von Epothilon oder Epothilonederivaten.
6. Verwendung der Verbindungen aus Anspruch 2 zur Synthese von Epothilon oder Epothilonederivaten.
7. Verwendung der Verbindungen aus Anspruch 3 zur Synthese von Epothilon oder Epothilonederivaten.
8. Verwendung von Pantolacton zur Herstellung von Vorstufen zur Synthese von Epothilon oder Epothilonederivaten.
9. Verwendung von Pantolacton zur Synthese von Epothilon oder Epothilonederivaten.

60

65

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.